

WO 2000/56287

A1

0055



BASIC

世界知的所有権機関
国際事務局

条約に基づいて公開された国際出願

Pharm
(31) 100-8185 Ph Ch

A61K 9/20

A1

(11) 国際公開番号

WO00/56287

(43) 国際公開日

2000年9月28日(28.09.00)

(21) 国際出願番号

PCT/JP00/01629

(22) 国際出願日

2000年3月17日(17.03.00)

(30) 優先権データ

特願平11/75100

1999年3月19日(19.03.99)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

協和醗酵工業株式会社

(KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP)

〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者 ; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)

渡邊 靖(WATANABE, Yasushi)(JP/JP)

森本 清(MORIMOTO, Kiyoshi)(JP/JP)

岩瀬雄司(IWASE, Yuji)(JP/JP)

昼田 了(HIRUTA, Satoru)(JP/JP)

〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

協和醗酵工業株式会社 富士工場内 Shizuoka, (JP)

(74) 代理人

中井宏行(NAKAI, Hiroyuki)

〒665-0845 兵庫県宝塚市栄町2丁目2番1号 ソリオ3 2階
Hyogo, (JP)

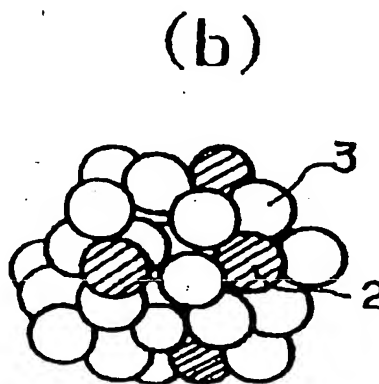
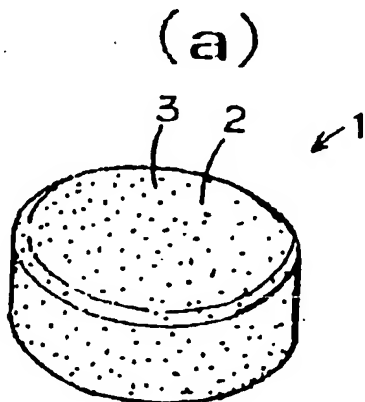
(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: TABLETS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 錠剤及びその製造方法



(57) Abstract

Tablets wherein granules containing the active ingredient are uniformly dispersed. In these tablets, use is made of granules containing a filler which have a grain size almost the same as the grain size of granules containing the active ingredient. The granules containing at least the active ingredient and the granules containing the filler are uniformly mixed together in a conventional manner and the mixture thus obtained is compression-molded in a conventional manner.

(57)要約

錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散している錠剤を提供する。

本発明に係る錠剤は、賦形剤を含む顆粒の粒径として、有効成分を含む顆粒の粒径と概ね一致したものをを用い、少なくとも、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを通常の方法で均一に混合し、このようにして得た混合物を通常の方法で圧縮成形されている。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	NZ	ニュージーランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TC	タークス・カイコス諸島
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CC	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

錠剤及びその製造方法

技術分野

本発明は、錠剤及び錠剤の製造方法に関し、特に、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散している錠剤、及び、そのような錠剤の製造方法に関する。

背景技術

近時、錠剤中に、有効成分を含む顆粒、例えば、機能性剤皮でコーティングした機能性顆粒（いわゆる、マイクロカプセル）を含んだ、有効成分含有顆粒を含む錠剤が開発されている。

このような有効成分含有顆粒を含む錠剤は、マルチプルユニット錠剤や、カプレット等とも称されている。

このような有効成分含有顆粒を含む錠剤は、カプセル剤に比べて安価に製造できるという利点がある。

のみならず、水とともに服用した場合、カプセル剤は、一般に、水に浮かぶため、燕下困難になり易いのに対し、マルチプルユニット錠剤等の有効成分含有顆粒を含む錠剤は、水に沈み、燕下し易いため、老人や小児等の燕下困難な患者等にとって、服薬時のコンプライアンスが優れているという利点もある。

また、有効成分含有顆粒を含む錠剤は、分割可能錠にして、2分割して服用しても、2分割された錠剤半体（半錠）の各々中に、有効成分含有顆粒が含まれているため、錠剤の機能が損なわれないという利点がある。このため、有効成分含有顆粒を含む錠剤は、その剤形を分割可能錠剤とした場合には、錠剤の機能を保持しつつ、患者への投薬量を患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できるため、医療現場からのニーズの高い剤形である。

更には、近時、圧縮成形時に、有効成分を含む顆粒の表面に施した剤皮が破壊されないような丈夫な剤皮を形成する技術（特開昭62-103012号公報、特開平2-106号公報、特開昭57-150612号公報を参照）が開発されたり、本発明者等が既に提案している、空気脈動振動波を用いた外部滑沢法により、低い打錠圧で実用的な硬度を有する錠剤を打錠する技術（特願平10-98

635号を参照)により、従来は、カプセル剤としてのみ市場に供給されていた医薬品が、マルチプルユニット錠剤等の有効成分含有顆粒を含む錠剤として商品化できるようになってきている。

しかしながら、従来の、有効成分含有顆粒を含む錠剤は、有効成分を含む顆粒が、錠剤中に偏在している、即ち、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散していない、という問題がある。

図8は、従来の一般的に市販されている、有効成分含有顆粒を含む錠剤を模式的に示す説明図であり、図8(a)は、従来の有効成分含有顆粒を含む錠剤の斜視図を示しており、図8(b)は、図8(a)中、R1で示す部分の、錠剤の内部構造を拡大して概略的に示す模式図であり、また、図8(c)は、図8(a)中、R2で示す部分の、錠剤の内部構造を拡大して概略的に示す模式図である。

この錠剤101は、賦形剤を含む顆粒103中に、有効成分含有顆粒102...が分散された状態で圧縮成形されてできている。

ところが、従来の有効成分含有顆粒102...を含む錠剤101では、図8(a)に示すように、有効成分を含む顆粒102...が高密度に存在する部分R1と、有効成分を含む顆粒102...が低密度に存在する部分R2とができってしまう。

このような問題を防ぐためには、有効成分を含む顆粒102...と賦形剤を含む顆粒103...との混合物を製造する際に、均一に混合するために、時間をかけて有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とを混合するといった対処がなされているが、ただ単に、時間をかけて、混合機を駆動するだけでは、有効成分を含む顆粒102...と、賦形剤を含む顆粒103...とを均一に混合することができないという問題がある。

また、たとえ、混合工程において、有効成分を含む顆粒102...と、賦形剤を含む顆粒103...とを均一に混合できたとしても、錠剤を打錠する工程において、杵臼内に、有効成分を含む顆粒102...と、賦形剤を含む顆粒103...との混合物を充填する工程において、賦形剤を含む顆粒103...中に、有効成分を含む顆粒102...が偏在してしまうため、賦形剤を含む顆粒103中に、有効成分含有顆粒102...が均一に分散された錠剤を製造す

るのが難しいという問題があった。

このようなことが生じると、錠剤 101・・・の各々間で、有効成分含有顆粒の量にバラツキが生じ、このことが、含量均一性試験をクリアするのが難しい原因になっている。

更には、有効成分含有顆粒を含む分割可能錠剤にあっては、有効成分含有顆粒が錠剤中に偏在していると、2分割された後の、2つの錠剤半体（半錠）中の各々に含まれる有効成分量が異なり、このことが原因して、錠剤半体（半錠）を服用しても、期待する医療効果が得られ難いという問題も考えられる。

より具体的に説明すると、有効成分を含む顆粒 102・・・が高密度に存在する部分 R1 では、図 8（b）に示すように、単位体積当たりに、沢山の有効成分を含む顆粒 102・・・があるために、オーバードーズになる可能性があり、有効成分を含む顆粒 102・・・が低密度に存在する部分 R2 では、図 8（c）に示すように、単位体積当たりの有効成分を含む顆粒 102・・・が少ないために、服用しても、十分な医療効果が得られない可能性がある。

更に、錠剤 101 中に、有効成分を含む顆粒 102 が偏在していると、有効成分を含む顆粒 102 が高密度に存在する部分 R1 では、有効成分を含む顆粒 102・・・同士が互いに直接接触している確率が高くなっている。

このような状態で、有効成分を含む顆粒 102・・・と賦形剤を含む顆粒 103・・・との混合物を圧縮成形すると、互いに、直接接触している有効成分を含む顆粒 102・・・の各々に、圧縮成形時の力が直接かかるため、有効成分を含む顆粒 102・・・に、例えば、機能性剤皮がコーティングされている場合には、そのような機能性剤皮が、圧縮成形時に破壊されてしまう。

その結果、製造された、有効成分含有顆粒を含む錠剤が、目的とする機能を十分に発揮することができないようになるといった問題も考えられる。

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、有効成分を含む顆粒を含む錠剤であって、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散している、錠剤、及び、そのような錠剤の製造方法を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者等は、有効成分を含む顆粒が均一に分散している錠剤の開発を思い立

ち、従来の、有効成分含有顆粒を含む錠剤では、何故に、賦形剤を含む顆粒中に、有効成分含有顆粒が偏在するのかについて、その原因を調査研究した結果、以下の原因を見い出すに至った。

まず、有効成分を含む顆粒102・・・と、賦形剤を含む顆粒103・・・とを均一に混合するために、常法に従って、回転混合機等を用いて、時間をかけて、有効成分を含む顆粒102・・・と、賦形剤を含む顆粒103・・・とを混合しても、混合物中に有効成分を含む顆粒102・・・が偏析してしまうことを知見した。

また、ロータリ式連続打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒102・・・と、賦形剤を含む顆粒103・・・とを均一に混合した混合物を打錠した場合にも、製造される錠剤中に、有効成分を含む顆粒102・・・が、偏在してくることを知見した。

また、エキセントリック式打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒102・・・と、賦形剤を含む顆粒103・・・とを均一に混合した混合物を打錠した場合にも、製造される錠剤中に、有効成分を含む顆粒102・・・が偏在することを知見した。

更に、製造される錠剤中に、有効成分を含む顆粒102・・・が偏在するパターンには、規則性があることを知見するに至った。

図9は、そのような規則性を説明する説明図である。

以下、図9を参照しながら、有効成分を含む顆粒102・・・が偏在するパターンの規則性について説明する。

この図は、ロータリ式連続打錠機の回転板上の臼の回転軌道Orと、ある臼Aに、有効成分を含む顆粒102・・・と賦形剤を含む顆粒103・・・とを均一に混合した混合物Mが充填された状態を示している。

混合物充填ポイントP1で、臼A内に充填された混合物Mは、上杵と下杵とのより圧縮成形される打錠ポイントP2に送られるが、このとき、混合物Mには、図示するように、進行方向の力Faと遠心力Fbとが働き、これらの合力である力Fが働く。

この力Fにより、有効成分を含む顆粒102・・・の各々の粒径が、賦形剤を

含む顆粒103・・・の各々より大きい場合には、図Aの力Fの方向の外側部分R_oに、有効成分を含む顆粒102・・・の量の多い部分（図8に示す、有効成分を含む顆粒102・・・が高密度に存在する部分R₁）ができ、図Aの力Fの方向の内側部分R_iに、有効成分を含む顆粒102・・・の量の少ない部分（図8に示す、有効成分を含む顆粒102・・・が低密度に存在する部分R₂）ができるということを見い出した。

即ち、顆粒は、同じ条件で造粒した場合、粒径の大きいものは、気孔率が大きく、粒径の小さいものは、気孔率が小さいだけで、粒径の大きいものも、粒径の小さいものも、その重量はあまり変わらず、この結果、密度の大きい顆粒（即ち、小粒の顆粒）は、密度の大きい顆粒（即ち、小粒の顆粒）同士で集まり、密度の小さい顆粒（即ち、大粒の顆粒）は、密度の小さい顆粒（即ち、大粒の顆粒）同士で集まる傾向があることを見い出した。

また、エキセントリック式のものにおいても、同様に、混合物Mを、打錠ポイントに移動させる際に、混合物Mに働く力により、混合物Mが、有効成分を含む顆粒102・・・の量の多い部分と、有効成分を含む顆粒102・・・の量の少ない部分とが形成されることを見い出した。

これらの知見から、本発明者等は、有効成分を含む顆粒が、混合物中に偏析する原因が、有効成分を含む顆粒の粒径や粒度分布と、賦形剤を含む顆粒の粒径や粒度分布との関係や、混合機や打錠機により、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物に、混合機やロータリー式打錠機を駆動することによって、外部から働きかけられる力（例えば、重力、遠心力、慣性力等）が何か関係しているのではないかということを考えるようになり、鋭意努力した結果、本発明を完成するに至った。

即ち、請求項1に記載の錠剤は、少なくとも、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤であって、有効成分を含む顆粒の粒径と、賦形剤を含む顆粒の粒径とが概ね一致しており、且つ、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒との配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した。

ここで、本明細書で用いる用語、「有効成分を含む顆粒」は、有効成分のみからなる顆粒、有効成分を必須構成成分として含み且つ他の成分を含む顆粒、及びこ

これらの顆粒の表面に剤皮がコーティングされているものを含む。

顆粒の表面に剤皮をコーティングする場合にあっては、目的に応じて、顆粒の表面に、糖衣、フィルムコーティング、腸溶性コーティング及び除酸化コーティング等を施せばよい。

このような種々のコーティングの中では、糖衣は、有効成分（主薬）の味や臭気等をマスクすることができるとともに、顆粒自体に、機械的強度を与えることができ、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒との混合物を圧縮成形する際に、有効成分を含む顆粒が押し潰されたり崩壊したりするのを防止できるので、好ましい。

また、有効成分を含む顆粒が、有効成分を必須構成成分として含み且つ他の成分を含む顆粒の場合にあっては、顆粒中に含まれる他の成分として、例えば、界面活性剤、甘味剤、結合剤、着色剤、賦形剤、崩壊剤、崩壊助剤、芳香剤の少なくとも一種を挙げることができる。

尚、有効成分を必須構成成分として含み且つ他の成分を含む顆粒中に含まれる、他の成分の添加量は、特に限定されることはない。

また、「賦形剤を含む顆粒」は、賦形剤のみからなる顆粒、賦形剤を必須構成成分として含み且つ有効成分以外の他の成分を含む顆粒、及びこれらの顆粒の表面に機能性剤皮がコーティングされているものを含む。賦形剤を必須構成成分として含み且つ有効成分以外の他の成分を含む顆粒中に含まれる他の成分としては、例えば、界面活性剤、甘味剤、結合剤、着色剤、崩壊剤、崩壊助剤、芳香剤の少なくとも一種を挙げることができる。

尚、賦形剤を必須構成成分として含み且つ有効成分以外の他の成分を含む顆粒中に含まれる、他の成分の添加量は、特に限定されることはない。

賦形剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、希釈剤、増量剤、充填剤等と称される材料を用いることができる。そのような材料としては、例えば、塩化ナトリウム、カオリン、カルボキシビニルポリマー、カンゾウ末、軽質無水ゲイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、クエン酸カルシウム、結晶セルロース、D-ソルビトール、タルク、沈降炭酸カルシウム、デキストリン、デンプン、トラガント、乳糖、白糖、ブドウ

糖、D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、モノステアリン酸アルミニウム、薬用石ケン、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム等を挙げることができる。

界面活性剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、アラビアゴム、コレステロール、カルメロースナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、セスキオレイン酸ソルビタン、薬用石ケン、ステアリン酸トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、セスキオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール、コレステロール及びレシチンをその具体例として挙げることができる。

甘味剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、用途によっても異なるが、例えば、アスパルテーム、サッカリン、及び、グリチルリチン等をその具体例として挙げることができる。

結合剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分ケン化ポリビニルアルコール、メチルセルロース、及び、プルラン等をその具体例として挙げることができる。

着色剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、厚生省令規定のタール色素（例えば、エリスロシン（赤色3号）、ローズベンガル（赤色105号）、タートラジン（黄色4号）、ファストグリーンFCF（緑色3号）、インジゴカルミン（青色2号）等）、及び、二酸化鉄（黄色や）、二酸化鉄（赤色）等をその具体例として挙げることができる。

崩壊剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び、デンプングリコール酸ナトリウム等をその具体例として挙げることができる。

崩壊助剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、溶解補助剤、可溶化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、緩衝剤及び等張化剤や、場合によっては、増粘剤等を挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えば、エチレンジアミン、安息香酸ナトリウム、メグ

ルミン、エタノール、グリシン、グリセリン、ジエチルアセトアミド、ニコチン酸アミド及びプロピレングリコール等をその具体例として挙げることができる。

また、可溶化剤としては、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル、炭酸プロピレン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリソルベート 80、ミリスチン酸イソプロピル及びラウロマクロゴール等をその具体例として挙げることができる。

また、乳化剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、上記したような界面活性剤や、以下に示すような、水溶性高分子や固形微粒子等を挙げることができる。

水溶性高分子としては、例えば、アラビアゴムや、ゼラチン等をその具体例として挙げることができる。

固形微粒子としては、例えば、ベントナイト、水酸化マグネシウム、ビーガム等をその具体例として挙げることができる。

また、懸濁化剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース (MC)、カルメロースナトリウム、結晶セルロース、トラガント、ベントナイト、ポリソルベート 80、ポリビニルピロリドン、モノステアリン酸アルミニウム等をその具体例として挙げることができる。

また、分散剤としては、例えば、グリセリン、カルメロースナトリウム、白糖液、ポリソルベート 80、D-マンニトール、モノステアリン酸アルミニウム等をその具体例として挙げることができる。

また、緩衝剤としては、例えば、塩酸-クエン酸ナトリウム、リン酸二水素塩-リン酸一水素塩、ホウ酸-水酸化ナトリウム、Sørensen リン酸塩緩衝剤 (NaHPO_4 - NaH_2PO_4 - NaCl 混合物, 等張) 等をその具体例として挙げることができる。

また、等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム等をその具体例として挙げる。

また、増粘剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カゼインナトリウム、カルメロースナトリウム、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デキストリン、トラガント、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキ

シプロビルメチルセルロース (HPMC)、メチルセルロース (MC)、ポリビニルアルコール等をその具体例として挙げることができる。

芳香剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、ウイキョウ油、オレンジ油、果汁エキス、ケイヒ油、サフラン、スベアミント、ハッカ水、バニラ、ペパーミント油、ベルガモット油、ローズ油、ユーカリ油、レモン油、及び、芳香剤等をその具体例として挙げるすることができる。

また、「粒径が概ね一致している」は、賦形剤を含む顆粒の平均粒径及びその粒度分布の各々が、有効成分を含む顆粒の平均粒径及びその粒度分布の各々と、概ね一致していることを意味する。

また、この錠剤は、有効成分を含む顆粒及び賦形剤を含む顆粒の他に、有効成分及び賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末（例えば、崩壊剤の顆粒又は粉末、滑沢剤の粉末等）が含まれていてもよい。

このような、有効成分及び賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末を含む錠剤の場合にあっては、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒、及び、有効成分及び賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末の各々として、各々の粒径が、互いに、概ね一致したものを用いるのが好ましい。

この錠剤では、上記したように、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒の粒径として、互いに、粒径が概ね一致しているものを用いている。

これにより、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを配合して、混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度 $1/2$ 量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重

等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項2に記載の錠剤は、少なくとも、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤であって、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した。

賦形剤を含む顆粒としては、有効成分を含む顆粒に配合した場合に、配合物の粒度分布を、有効成分を含む顆粒の粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合できるものであれば、賦形剤を含む顆粒は、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物により構成されていてもよい。

また、有効成分を含む顆粒としては、1種類の造粒物であってもよく、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物であってもよい。但し、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物を用いる場合にあっては、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物を混合したものが、粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合される必要がある。

更には、有効成分を含む顆粒として、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物を用い、且つ、賦形剤を含む顆粒として、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物を用いてもよい。但し、この場合にあっては、2種以上の異なる粒度分布を有する有効成分を含む顆粒（造粒物）を、混合したものが、粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合される必要があり、且つ、2種以上の異なる

粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒（造粒物）は、2種以上の異なる粒度分布を有する有効成分を含む顆粒（造粒物）に配合した場合に、配合物の粒度分布を、有効成分を含む顆粒の粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合される必要がある。

また、この錠剤は、有効成分を含む顆粒及び賦形剤を含む顆粒の他に、有効成分及び賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末（例えば、崩壊剤の顆粒又は粉末、滑沢剤の粉末等）が含まれていてもよい。

このような、有効成分及び賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末を含む錠剤の場合にあっては、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒、及び、有効成分及び賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末の各々として、各々を配合した後の配合物が、粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように調整する必要がある。

この錠剤では、上記したように、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を混合している。

これにより、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを配合して、混合すると、配合物が、1のピーク値を有する正規分布した顆粒と同様の挙動を示すため、混合機により与えられる外部的な力により、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤当たりに含まれる有効成分の丁度1/2量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在して

いる確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項3に記載の錠剤は、少なくとも、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤であって、有効成分を含む顆粒は、粒度分布に、ピーク値を有するように造粒されており、第1の賦形剤を含む顆粒は、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有するように造粒されており、第2の賦形剤を含む顆粒は、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有するように造粒されており、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した。

尚、この錠剤においても、有効成分を含む顆粒、第1の賦形剤を含む顆粒及び第2の賦形剤を含む顆粒以外に、有効成分、第1の賦形剤及び第2の賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末が含まれていてもよい。

有効成分、第1の賦形剤及び第2の賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末が含まれている錠剤の場合には、有効成分を含む顆粒、第1の賦形剤を含む顆粒、第2の賦形剤を含む顆粒、及び、有効成分、第1の賦形剤及び第2の賦形剤以外の成分を含む顆粒又は粉末を配合後、配合物の粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように調整される必要がある。

有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒として、粒径及び／又は粒度分布が概ね一致しているものを用いることは、本発明にあつては、理想的であるが、賦形剤を含む顆粒の材料によっては、有効成分を含む顆粒と同じ平均粒径を有する顆粒を製造すると、粒度分布のピークが小さい造粒物が製造されるものや、有効成分を含む顆粒よりやや大きい平均粒径を有する造粒物を製造すると、粒度分布

のピークが大きい造粒物が製造されるものがある。

この場合には、無理に、賦形剤を含む顆粒の粒径を、有効成分を含む顆粒の粒径に概ね一致する造粒物にするのではなく、これより、造粒するのが容易な、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有する第1の賦形剤を含む顆粒と、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有する第2の賦形剤を含む顆粒とを造粒しておき、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを総和したものが、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合すると、この場合にも、有効成分を含む顆粒と、第1及び第2の賦形剤を含む顆粒の粒径として、粒径が概ね一致したものをういた場合と同様な粒度分布になる。

このように、有効成分を含む顆粒、第1の賦形剤を含む顆粒及び第2の賦形剤を含む顆粒を配合した場合には、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒、第2の賦形剤を含む顆粒とを混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示し、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と第1の賦形剤を含む顆粒と第2の賦形剤を含む顆粒との均一な混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度 $1/2$ 量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、第1及び第2の賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、第1及び／又は第2の賦形剤を

含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項4に記載の錠剤は、少なくとも、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを含む錠剤であって、賦形剤を含む顆粒は、粒度分布に、大きなピーク値を有するように造粒されており、第1の有効成分を含む顆粒は、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径に大きなピーク値を有するように造粒されており、第2の有効成分を含む顆粒は、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径に大きなピーク値を有するように造粒されており、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した。

尚、この錠剤においても、賦形剤を含む顆粒、第1の有効成分を含む顆粒及び第2の有効成分を含む顆粒以外に、賦形剤、第1の有効成分及び第2の有効成分以外の成分を含む顆粒又は粉末が含まれていてもよい。

賦形剤、第1の有効成分及び第2の有効成分以外の成分を含む顆粒又は粉末が含まれている錠剤の場合には、賦形剤を含む顆粒、第1の有効成分を含む顆粒、第2の有効成分を含む顆粒、及び、賦形剤、第1の有効成分及び第2の有効成分以外の成分を含む顆粒又は粉末を配合後、配合物の粒度分布が、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように調整される必要がある。

有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒として、粒径及び／又は粒度分布が概ね一致しているものを用いることは、本発明にあっては、理想的であるが、有効成分を含む顆粒の材料によっては、賦形剤を含む顆粒と同じ平均粒径を有する顆粒を製造すると、粒度分布のピークが小さい造粒物が製造されるものや、有効成分を含む顆粒よりやや大きい平均粒径を有する造粒物を製造すると、粒度分布のピークが大きい造粒物が製造されるものがある。

この場合には、無理に、賦形剤を含む顆粒の粒径を、有効成分を含む顆粒の粒

径に概ね一致する造粒物にするのではなく、これより、造粒するのが容易な、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径に大きなピーク値を有する第1の賦形剤を含む顆粒と、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径に大きなピーク値を有する第2の賦形剤を含む顆粒とを造粒しておき、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを総和したものが、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合すると、この場合にも、有効成分を含む顆粒と、第1及び第2の賦形剤を含む顆粒の粒径として、粒径が概ね一致したものをを用いた場合と同様な粒度分布になる。

このように、有効成分を含む顆粒、第1の賦形剤を含む顆粒及び第2の賦形剤を含む顆粒を配合した場合には、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒、第2の賦形剤を含む顆粒とを混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示し、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と第1の賦形剤を含む顆粒と第2の賦形剤を含む顆粒との均一な混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度 $1/2$ 量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、賦形剤を含む顆粒、第1及び第2の有効成分を含む顆粒が、均一に混在している結果、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、並びに、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒とが互いに直接接触するのではなく、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、並びに、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒

同士、並びに、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、第1及び/又は第2の有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項5に記載の錠剤の製造方法は、所望の粒径を有する有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒と概ね同じ粒径を有する賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒との配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、混合物を圧縮成形する工程とを備える。

尚、圧縮成形する混合物中には、有効成分を含む顆粒及び賦形剤を含む顆粒以外に、通常の錠剤を打錠する際に添加される、他の成分、例えば、滑沢剤、矯味剤、上記した結合剤、香料、発泡剤、上記した賦形剤、上記した崩壊剤、上記した崩壊助剤、及び、上記した溶解助剤等の少なくとも1種が添加されていてもよく、このような他の成分を添加する場合には、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒と、他の成分とを混合してから、これらの混合物を圧縮成形（打錠）してもよい。このような他の成分の添加量については、特に限定はないが、このような他の成分を添加する場合にあっては、混合物中に、0.01重量%以上10重量%以下の割合で配合されていることが好ましく、0.01重量%以上5重量%以下の割合で配合されていることがより好ましく、0.05重量%以上3重量%以下の割合で配合されていることが特に好ましい（以上については、請求項6～請求項8についても同様である）。

尚、滑沢剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはなく、例えば、カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、硬化油、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸塩（Al, K, Na, Ca, Mg等）、タルク、トウモロコシデンプン、微結晶セルロース、マクロゴール4000、マクロゴール6000、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル硫酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ワックス等をその具体例として挙げることができる。

また、矯味剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることなく、例えば、各種のシロップ剤、芳香水剤及びリモナーデ剤等をその具体例として挙げるることができる。

香料としては、例えば、上述した各種の芳香剤を用いることができる。

また、溶解助剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることなく、例えば、エチレンジアミン、安息香酸ナトリウム、メグルミン、エタノール、グリシン、ジエチルアセトアミド、ニコチン酸アミド、プロピレングリコール等をその具体例として挙げるることができる。

この錠剤の製造方法では、賦形剤を含む顆粒として、有効成分を含む顆粒の粒径と概ね同じ粒径を有する顆粒を用いているので、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とを、混合機等を用いて混合すると、混合機等から加えられる外部的な力に対して、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とが、同じような挙動をして、自己形成的に均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物を打錠する工程においても、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

以上により、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができるようになる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成

分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請求項6に記載の錠剤の製造方法は、所望の粒度分布を有する有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒と概ね同じ粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、混合物を圧縮成形する工程とを備える。

賦形剤を含む顆粒としては、有効成分を含む顆粒に配合した場合に、配合物の粒度分布を、有効成分を含む顆粒の粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合できるものであれば、一種類の顆粒を用いても、複数の顆粒を用いてもよい。

この錠剤の製造方法では、賦形剤を含む顆粒として、有効成分を含む顆粒の粒径を概ね同じ粒度分布を有する顆粒を造粒し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合している。

これにより、この配合物を混合機等を用いて混合すると、混合機等から加えられる外部的な力に対して、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とが、同じような挙動をして、自己形成的に均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物を打錠する工程においても、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤を含む顆粒が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合

に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請求項 7 に記載の錠剤の製造方法は、粒度分布に大きなピーク値を有する有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有する第 1 の賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有する第 2 の賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、有効成分を含む顆粒と、第 1 の賦形剤を含む顆粒と、第 2 の賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、混合物を圧縮成形する工程とを備える。

この錠剤の製造方法では、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径に大きなピーク値を有する第 1 の賦形剤を含む顆粒と、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径に大きなピーク値を有する第 2 の賦形剤を含む顆粒とを造粒し、有効成分を含む顆粒と、第 1 の賦形剤を含む顆粒と、第 2 の賦形剤を含む顆粒とを総和したものが、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合しているため、この場合にも、配合物を、有効成分を含む顆粒と、第 1 及び第 2 の賦形剤を含む顆粒として、粒径及び／又は粒度分布が概ね一致したものをを用いた場合と同様な粒度分布にすることができる。

この錠剤の製造方法では、有効成分を含む顆粒と、第 1 の賦形剤を含む顆粒と、第 2 の賦形剤を含む顆粒とを、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を混合するようにしているので、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、第 1 の賦形剤を含む顆粒、第 2 の賦形剤を含む顆粒とを混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、第 1 の賦形剤を含む顆粒と、第 2 の賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示し、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と第 1 の賦形剤を含む顆粒と第 2

の賦形剤を含む顆粒との均一な混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

以上により、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒が第1及び第2の賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができるようになる。

また、打錠する際に、有効成分を含む顆粒、第1の賦形剤を含む顆粒及び第2の賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、第1及び/又は第2の賦形剤を含む顆粒が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、第1の賦形剤を含む顆粒及び/又は第2の賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時（打錠時）に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請求項8に記載の錠剤は、粒度分布に大きなピーク値を有する賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有する第1の有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有する第2の有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、混合物を圧縮成形する工程とを備える。

この錠剤の製造方法では、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径に大きなピーク値を有する第1の有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径に大きなピーク値を有する第2の

有効成分を含む顆粒とを造粒し、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを総和したものが、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合しているので、この場合にも、配合物を、賦形剤を含む顆粒と、第1及び第2の有効成分を含む顆粒の粒径として、粒径及び／又は粒度分布が概ね一致したものをを用いた場合と同様な粒度分布にすることができる。

この錠剤の製造方法では、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を混合するようにしているので、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒、第2の賦形剤を含む顆粒とを混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、賦形剤を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とが同じ挙動を示し、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、賦形剤を含む顆粒と第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との均一な混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、賦形剤を含む顆粒と、第1及び第2の有効成分を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

以上により、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができるようになる。

また、打錠する際に、賦形剤を含む顆粒、第1の有効成分を含む顆粒及び第2の有効成分を含む顆粒が、均一に混在している結果、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒とが互いに直接接触するのではなく、第1の有効成分を含む顆粒と第1の有効成分を含む顆粒との間や、第2の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間や、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤を含む顆粒が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、第1の有効成分を含む顆粒と第1の有効成分を含む顆粒との間や、第2

の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間や、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、第1及び/又は第2の有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時（打錠時）に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

図面の簡単な説明

図1は、本発明に係る有効成分含有顆粒を含む錠剤の一例を模式的に示す図であり、図1(a)は、その斜視図を、又、図1(b)は、図1(a)に示す錠剤の内部構造を概略的に示す模式図である。

図2は、図1に示す錠剤を製造する処方の一例を具体的に示す説明図である。

図3は、本発明に係る有効成分含有顆粒を含む錠剤の他の一例を模式的に示す図であり、図3(a)は、その斜視図を、又、図3(b)は、図3(a)に示す錠剤の内部構造を概略的に示す模式図である。

図4は、図3に示す錠剤を製造する処方の一例を具体的に示す図である。

図5は、従来の、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造する処方の一例を具体的に示す図である。

図6は、含量均一性試験結果を示す図である。

図7は、本発明に係る錠剤を製造する処方の他の一例を具体的に示す図である。

図8は、従来の一般的に市販されている、有効成分含有顆粒を含む錠剤を模式的に示す図であり、図8(a)は、その斜視図を示しており、図8(b)は、図8(a)中、R1で示す部分の、錠剤の内部構造を拡大して概略的に示す模式図であり、また、図8(c)は、図8(a)中、R2で示す部分の、錠剤の内部構造を拡大して模式的に示す模式図である。

図9は、有効成分を含む顆粒が偏在するパターンを説明する説明図である。

発明を実施するための最良の形態

次に、実験データに基づいて、本発明について、更に詳しく説明する。

(実施例 1)

図 1 は、本発明に係る錠剤の一例を模式的に示す図であり、図 1 (a) は、その斜視図を、又、図 1 (b) は、図 1 (a) に示す錠剤の内部構造を模式的に示す模式図である。

この錠剤 1 では、有効成分を含む顆粒 2・・・が、図 1 (a) に示すように、錠剤 1 中に、均一に分散している。尚、図 1 中、3 で示す部分は、賦形剤を含む顆粒を示している。

図 2 は、この錠剤 1 を製造した処方を示す図である。

この錠剤 1 の製造方法は、以下の通りである。

まず、ある有効成分を含む顆粒 2・・・として、その粒度分布が、 $200\mu\text{m}$ に大きなピークを有する正規分布した顆粒を準備した。

この例では、ある有効成分を含む顆粒 2・・・として、色素青色 1 号（模擬主薬）を使用した。

また、賦形剤を含む顆粒 3・・・として、有効成分を含む顆粒 2・・・の粒度分布とほぼ同じ粒度分布の賦形剤を含む顆粒を準備した。

尚、この例では、賦形剤を含む顆粒 3・・・として、通常用いられる乳糖粉末を、通常用いられる結合剤水溶液（5%のポリビニルアルコール（PVA）水溶液）を用い、流動層造粒装置を用い、有効成分を含む顆粒 2・・・と同じような位置にピークを有する粒度分布に造粒した。

尚、以上により造粒した賦形剤を含む顆粒 3・・・は、その粒度分布の、 $250\mu\text{m}$ に大きなピークを有する正規分布を有していた。

次に、以上のようにして準備した、有効成分を含む顆粒 2・・・と、賦形剤を含む顆粒 3・・・とを通常の回転式混合機を用いて所定時間混合し、所定時間後の、混合物の様子を観察した。

所定時間、混合した後、有効成分を含む顆粒 2・・・と、賦形剤を含む顆粒 3・・・との混合状態を観察した所、有効成分を含む顆粒 2・・・と、賦形剤を含む顆粒

3・・・とは、自然形成的に(勝手に)、均一に混合されていた。

次に、以上により製造した混合物を、通常用いられるロータリ式連続打錠機を用いて、連続打錠した。

尚、打錠する際には、錠剤を2分割できるように割線形成用の突条が設けられた上枠を使用した。

また、打錠時において、打錠障害が生じないように、混合物に滑沢剤を適当量添加したものを使用した。

以上により製造された錠剤1・・・の中から、無作為に、錠剤5錠を抽出した。

次に、5錠の錠剤の各々を割線に従って2分割し、2分割した錠剤半体(半錠)を各々所定量の蒸留水に溶解し、色素青色1号を分光光度計(波長:627nm)を用い、ピークエリアから、錠剤半体(半錠)当りに含まれる色素青色1号の量を測定し、この値から、錠剤半体(半錠)当りに含まれる有効成分を含む顆粒2・・・の含有量を求めた。

次に、錠剤半体(半錠)同士間での、錠剤半体(半錠)当りに含まれる、有効成分を含む顆粒2・・・の含有量のバラツキ(含量均一性評価)を求めた。その結果を図6に示す。

尚、2分割後の錠剤半体(半錠)に含まれる主薬の含量は、1錠に対して、50%になるが、図6では、錠剤半体(半錠)あたりに含まれる色素青色1号の量を2倍にして、錠剤1錠当りの含有量に換算した値として示している。

また、図6中、標準偏差は、次式によって算出した。

数1

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{(n-1)}}$$

s : 試料の標準偏差

\bar{X} : 測定値 (x_1, x_2, \dots, x_n) の平均値

x_1, x_2, \dots, x_n : 試験した個々の試料に含まれる主薬含量
(表示量(100.0%)に対する%)

n : 試験した試料の全個数

また、判定値は、次式によって算出した。

数 2

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + k s$$

M : 表示量 (100.0%)

\bar{X} : 測定値 (x_1, x_2, \dots, x_n) の平均値

n : 試験した試料の全個数

k : 判定係数 (ここでは、試料 10 のときの、2.2 を用いている。)

s : 試料の標準偏差

図 6 より明らかなように、実施例 1 で作製した錠剤半体 (半錠) は、いずれも、有効成分を含む顆粒 2... の含量が、ほぼ同じであり、錠剤半体 (半錠) 間同士での、有効成分を含む顆粒 2... の含有量のバラツキは、ほとんど観察されなかった。

(実施例 2)

図 3 は、本発明に係る有効成分含有顆粒を含む錠剤の他の一例を模式的に示す図であり、図 3 (a) は、その斜視図を、又、図 3 (b) は、図 3 (a) に示す錠剤の内部構造を模式的に示す模式図である。

この有効成分含有顆粒を含む錠剤 1 A でも、有効成分を含む顆粒 2... が、図 3 (a) に示すように、錠剤 1 A 中に、均一に分散している。

図 4 は、この錠剤 1 A を製造した処方を示す図である。

この錠剤 1 A の製造方法は、以下の通りである。

まず、ある有効成分を含む顆粒 2... として、その粒度分布が、 $200\mu\text{m}$ に大きなピークを有する正規分布した顆粒を準備した。

この例では、ある有効成分を含む顆粒 2... として、色素青色 1 号 (模擬主薬) を使用した。

また、第 1 の賦形剤を含む顆粒 1 3... として、有効成分を含む顆粒 2... の粒度分布のピーク値よりやや小さい値にピークを有する賦形剤を含む顆粒を準備した。

尚、この例では、第1の賦形剤を含む顆粒13・・・は、以下の方法によって製造した。

まず、通常用いられる乳糖粉末（局方品）を、従来公知の流動層造粒装置の造粒タンク内に收容し、造粒タンク内に加熱空気を供給し、乳糖粉末（局方品）を流動層にするとともに、スプレー手段より、通常用いられる結合剤水溶液（5%のポリビニルアルコール（PVA）水溶液）を噴霧して、図4に示すようなピークと粒度分布を有する造粒物にした。

尚、流動層造粒装置や造粒条件によっても異なるが、図4に示したような粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒13・・・は、この実験で用いた造粒装置では、図2に示したような粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒3・・・に比べて、製造し易いものであった。

次に、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・として、有効成分を含む顆粒2・・・の粒度分布のピーク値よりやや大きい値にピークを有する賦形剤を含む顆粒を準備した。

尚、この例では、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・は、以下の方法によって製造した。

まず、通常用いられるマンニトール粉末（日本局方品）を、従来公知の流動層造粒装置の造粒タンク内に收容し、造粒タンク内に加熱空気を供給し、マンニトール粉末（局方品）を流動層にするとともに、スプレー手段より、通常用いられる結合剤水溶液（5%のポリビニルアルコール（PVA）水溶液）を噴霧して、図4に示すようなピークと粒度分布を有する造粒物にした。

尚、流動層造粒装置や造粒条件によっても異なるが、図4に示したような粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒23・・・は、この実験で用いた造粒装置では、図2に示したような粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒3・・・に比べて、製造し易いものであった。

次に、以上のようにして準備した、有効成分を含む顆粒2・・・と、第1の賦形剤を含む顆粒13・・・と、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・とを、図4に示すように、これらの総和の粒度分布が、有効成分を含む顆粒2・・・の粒度分布のピーク値に一致し、且つ、正規分布するように配合した（図4中、破線を参

照)。

その後、以上のようにして配合された、有効成分を含む顆粒2・・・と、第1の賦形剤を含む顆粒13・・・と、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・との混合物を、通常の回転式混合機を用いて所定時間混合し、所定時間後の、混合物の様子を観察した。

所定時間、混合した後、有効成分を含む顆粒2・・・と、賦形剤を含む顆粒3・・・との混合状態を観察した所、有効成分を含む顆粒2・・・と、第1の賦形剤を含む顆粒13・・・と、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・とは、自然形成的に(勝手に)、均一に混合されていた。

次に、以上により製造した混合物を、通常、用いられるロータリ式連続打錠機を用いて、連続打錠した。

尚、打錠する際には、錠剤を2分割できるように割線形成用の突条が設けられた上杵を使用した。

また、打錠時において、打錠障害が生じないように、混合物に滑沢剤を適量添加したものを使用した。

以上により製造された錠剤1A・・・の中から、錠剤5錠を抽出し、5錠の錠剤の各々を割線に従って2分割し、2分割した錠剤半体(半錠)を各々所定量の蒸留水に溶解し、色素青色1号を分光光度計(波長:627nm)を用い、ピークエリアから、錠剤半体(半錠)当りに含まれる色素青色1号の量を測定し、この値から、錠剤半体(半錠)当りに含まれる有効成分を含む顆粒2・・・の含有量を求め、錠剤半体(半錠)同士間での、錠剤半体(半錠)当りに含まれる、有効成分を含む顆粒2・・・の含有量のバラツキ(含量均一性評価)を測定した。

その結果を図6に示す。

尚、実施例2でも、図6では、錠剤半体(半錠)に含まれる色素青色1号の量を2倍にして、錠剤1錠当りの含有量に換算し、錠剤5錠当りの色素青色1号の量の平均値を1として、この値からのバラツキを求めている。

図6より明らかなように、錠剤半体(半錠)間同士では、いずれも、有効成分を含む顆粒2・・・の含量は、ほぼ同じであり、錠剤半体(半錠)間同士での、有効成分を含む顆粒2・・・の含有量のバラツキは、観察されなかった。

(比較例)

図5は、図8に示す錠剤101を製造した処方を示す図である。

この錠剤101の製造方法は、以下の通りである。

まず、ある有効成分を含む顆粒102・・・として、実施例1及び実施例2と同様の、粒度分布が、200 μ mに大きなピークを有する正規分布した顆粒を準備した。

この例でも、ある有効成分を含む顆粒102・・・として、色素青色1号（模擬主薬）を使用した。

また、賦形剤を含む顆粒103・・・は、以下の方法によって製造した。

まず、通常用いられる乳糖粉末（局方品）を、従来公知の流動層造粒装置の造粒タンク内に収容し、造粒タンク内に加熱空気を供給し、乳糖粉末（局方品）を流動層にするとともに、スプレー手段より、通常用いられる結合剤水溶液（5%のポリビニルアルコール（PVA）水溶液）を噴霧して、図5に示すような、通常、この錠剤101を製造する際に用いられている、有効成分を含む顆粒102・・・の粒度分布のピーク値より小さい値にピークを有し、正規分布はしているが、ほとんどの粒子の粒径が、有効成分を含む顆粒102・・・に比べ、小さい賦形剤を含む顆粒（造粒物）にした。

次に、以上のようにして準備した、有効成分を含む顆粒102・・・と、賦形剤を含む顆粒103・・・とを通常の回転式混合機を用いて所定時間混合し、所定時間後の、混合物の様子を観察した。

所定時間、混合した後、有効成分を含む顆粒102・・・と、賦形剤を含む顆粒103・・・との混合状態を観察した所、有効成分を含む顆粒102・・・は、混合物中において偏析していた。

次に、以上により製造した混合物を、通常、用いられるロータリ式連続打錠機を用いて、連続打錠した。

尚、打錠する際には、錠剤を2分割できるように割線形成用の突条が設けられた上枠を使用した。

また、打錠時において、打錠障害が生じないように、混合物に滑沢剤を適量添加したものをを使用した。

以上により製造された錠剤101・・・は、いずれも、肉眼観察によっても、図8(a)に示すように、錠剤101中に、有効成分を含む顆粒102・・・が偏在していることが確認できた。

以上により製造された錠剤101・・・の中から、無作為に、錠剤5錠を抽出し、5錠の錠剤の各々を割線に従って2分割し、2分割した錠剤半体(半錠)を各々所定量の蒸留水に溶解し、色素青色1号を分光光度計(波長:627nm)を用い、ピークエリアから、錠剤半体(半錠)当りに含まれる色素青色1号の量を測定し、この値から、錠剤半体(半錠)当りに含まれる有効成分を含む顆粒102・・・の含有量をもとめ、錠剤半体(半錠)同士間での、錠剤半体(半錠)当りに含まれる、有効成分を含む顆粒2・・・の含有量のバラツキ(含量均一性評価)を測定した。

その結果を図6に示す。

比較例は、含量均一性試験(第11薬局方)では問題が無いものの、錠剤間で、有効成分の含量のバラツキが認められた。

以上の結果より、実施例1に示したように、有効成分を含む顆粒2・・・の粒径と、賦形剤を含む顆粒3・・・の粒径とが概ね一致するものとを混合して打錠すれば、錠剤1・・・の各々中に、有効成分を含む顆粒2・・・が均一に分散し、且つ、錠剤1・・・間での有効成分の含量のバラツキも殆ど認められない、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造できることが明らかになった。

また、実施例2に示したように、有効成分を含む顆粒2・・・と、第1の賦形剤を含む顆粒13・・・と、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・とを、図4に示すように、これらの総和の粒度分布が、有効成分を含む顆粒2・・・の粒度分布のピーク値に一致し、且つ、正規分布するように配合したものを混合して打錠すれば、錠剤1A・・・の各々中に、有効成分を含む顆粒2・・・が均一に分散し、且つ、錠剤1A・・・間での有効成分の含量のバラツキも殆ど認められない、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造できることが明らかになった。

従って、この製造方法に従って、分割可能錠剤を製造すれば、2つの錠剤半体(半錠)中の各々に含まれる有効成分量が同じであるので、錠剤半体(半錠)を服用しても、期待する医療効果が得られる。

また、図1(b)と図8(b)とを対比すれば明らかなように、実施例1で製造される錠剤1は、有効成分を含む顆粒2・・・が、錠剤1中に均一に分散されているので、従来の有効成分含有顆粒を含む錠剤101のように、有効成分を含む顆粒102・・・同士が、互いに、直接、接触することがなく、顆粒2と顆粒2との間に、賦形剤3が介在するようにして錠剤化されている確率が高い。このことは、圧縮成形時において、賦形剤3が押し潰されたり崩壊して、クッションの働きを十分したことを意味する。

また、図3(b)と図8(b)とを対比すれば明らかなように、実施例2で製造される錠剤1Aは、有効成分を含む顆粒2・・・が、錠剤1中に均一に分散されているので、従来の有効成分含有顆粒を含む錠剤101のように、有効成分を含む顆粒102・・・同士が、互いに、直接、接触することがなく、顆粒2と顆粒2との間に、第1の賦形剤13及び／又は第2の賦形剤23が介在するようにして錠剤化されている確率が高い。このことは、圧縮成形時において、第1の賦形剤13及び／又は第2の賦形剤23が押し潰されたり崩壊して、クッションの働きを十分したことを意味する。

即ち、本発明に従う有効成分含有顆粒を含む錠剤の製造方法を用いれば、特に、有効成分を含む顆粒2・・・の各々に機能性剤皮がコーティングされていた場合にも、賦形剤3、又は、第1の賦形剤13及び／又は第2の賦形剤23が、圧縮成形時に、クッションとして働くために、機能性剤皮が破壊され難い。

これにより、本発明に従う有効成分含有顆粒を含む錠剤の製造方法を用いれば、目的とする機能が損なわれていない、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

(実施例3)

実施例3は、有効成分を含む顆粒が2成分の場合を示す。

図7は、有効成分を含む顆粒が2成分の錠剤を製造した処方を示す図である。

この錠剤1Bの製造方法は、以下の通りである。

まず、第1の有効成分を含む顆粒2a・・・として、その粒度分布が、100μmに大きなピークを有する正規分布した顆粒を準備した。

この例では、第1の有効成分を含む顆粒2a・・・として、塩酸ヒドララジン

顆粒を使用した。

また、第2の有効成分を含む顆粒2b・・・として、その粒度分布が、200 μm に大きなピークを有する正規分布した顆粒を準備した。

この例では、第2の有効成分を含む顆粒2b・・・として、ヒドロクロロチアジド顆粒を使用した。

また、賦形剤を含む顆粒3・・・として、その粒度分布が、150 μm に大きなピークを有する正規分布した顆粒を準備した。

尚、この例では、賦形剤を含む顆粒3・・・として、通常用いられる乳糖粉末を、通常用いられる結合剤水溶液（5%のポリビニルアルコール（PVA）水溶液）を用い、流動層造粒装置を用い、150 μm に大きなピークを有し且つ正規分布するように造粒した。

次に、第1の有効成分を含む顆粒2a・・・と、第2の有効成分を含む顆粒2b・・・と、賦形剤を含む顆粒3・・・との混合物が、150 μm に大きなピークを有し且つ正規分布するように、第1の有効成分を含む顆粒2a・・・、第2の有効成分を含む顆粒2b・・・、及び、賦形剤を含む顆粒3・・・を配合した。

次に、以上のようにして準備した、第1の有効成分を含む顆粒2a・・・と、第2の有効成分を含む顆粒2b・・・と、賦形剤を含む顆粒3・・・とを通常の回転式混合機を用いて所定時間混合し、混合物を得た。

次に、以上により製造した混合物を、通常用いられるロータリ式連続打錠機を用いて、連続打錠した。

尚、打錠する際には、錠剤を2分割できるように割線形成用の突条が設けられた上杵を使用した。

また、打錠時において、打錠障害が生じないように、混合物に滑沢剤を適量添加したものをを使用した。

以上により製造された錠剤1B・・・の中から、無作為に、錠剤5錠を抽出し、5錠の錠剤の各々を割線に従って2分割し、2分割した錠剤半体（半錠）を各々所定量の蒸留水に溶解し、各々の錠剤半体（半錠）に含まれる、第1の有効成分（塩酸ヒドラジン）と、第2の有効成分（ヒドロクロロチアジド）の含有量を測定した。

尚、実施例3でも、錠剤半体（半錠）に含まれる、第1の有効成分（塩酸ヒドララジン）の含有量及び第2の有効成分（ヒドロクロロチアジド）の含有量を2倍にして、錠剤1錠当りの、第1の有効成分（塩酸ヒドララジン）の含有量及び第2の有効成分（ヒドロクロロチアジド）の含有量の各々に換算し、錠剤5錠当りの、第1の有効成分（塩酸ヒドララジン）の含有量及び第2の有効成分（ヒドロクロロチアジド）の含有量の各々の平均値を1、1として、これら値から各々のバラツキを求めた。

その結果、錠剤半体（半錠）間同士では、いずれも、第1の有効成分の含有量（塩酸ヒドララジン）は、ほぼ同じであり、錠剤半体（半錠）間同士での、第1の有効成分の含有量（塩酸ヒドララジン）のバラツキは、観察されなかった。

また、錠剤半体（半錠）間同士では、いずれも、第2の有効成分の含有量（ヒドロクロロチアジド）は、ほぼ同じであり、錠剤半体（半錠）間同士での、第2の有効成分の含有量（ヒドロクロロチアジド）のバラツキも、ほとんど観察されなかった。

以上の結果より、3種類の異なる顆粒成分を含む錠剤であっても、3種類の異なる顆粒成分の配合割合を、その混和物が、あるピークに大きなピーク値を有し且つ正規分布を形成するようにすれば、有効成分顆粒が均一に分散した錠剤を製造できることが明らかになった。

また、3種類以上の異なる顆粒成分を含む錠剤であっても、3種類以上の異なる顆粒成分の配合割合を、その混和物が、あるピークに大きなピーク値を有し且つ正規分布を形成するようにすれば、有効成分顆粒が均一に分散した錠剤を製造できることも明らかになった。

また、上記した実施例1～3と同様の実験を、実験条件を種々変えて行った結果、有効成分を含む顆粒の粒度分布と賦形剤を含む顆粒の粒度分布とを概ね一致するようにする場合、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との総和は、90重量%以上にし、その他の成分として、結合剤を0～10重量%以下（好ましくは、3重量%以上5重量%以下）、滑沢剤を、0～5重量%以下（好ましくは、0.2重量%以上2重量%以下）を含有させても、問題が無いことが明らかになった。

尚、上記した実施例1～3では、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒と、

滑沢剤とを混合した混合物を圧縮成形して錠剤を製造した例について説明したが、本発明に係る錠剤は、これらの例に限られず、有効成分を含む顆粒及び賦形剤を含む顆粒以外に、通常の錠剤を打錠する際に添加される、他の成分、例えば、滑沢剤、矯味剤、結合剤、香料、発泡剤、賦形剤、崩壊剤、崩壊助剤、及び、溶解助剤等の少なくとも1種が添加されていてもよい。

このような他の成分を添加する場合には、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒と、他の成分とを混合してから、これらの混合物を圧縮成形（打錠）してもよい。このような他の成分の添加量については、特に限定はないが、このような他の成分を添加する場合にあっては、混合物中に、0.01重量%以上10重量%以下の割合で配合されていることが好ましく、0.01重量%以上5重量%以下の割合で配合されていることがより好ましく、0.05重量%以上3重量%以下の割合で配合されていることが特に好ましい。

また、混合物中には、滑沢剤を配合しないようにして、ロータリ式連続打錠機の上杵の表面（下面）、下杵の表面（上面）及び臼の表面（内周面）に滑沢剤を塗布し、滑沢剤が塗布された、上杵、下杵及び臼を用いて、滑沢剤を含まない混合物を圧縮成形して、錠剤内部には、滑沢剤を含まない錠剤（いわゆる外部滑沢錠剤）を製造するようにしてもよい。

また、上記実施例1～3では、1種類の粒度分布の賦形剤を含む顆粒3・・・と、1種類の粒度分布の有効成分を含む顆粒2・・・とを含む錠剤1や、第1の賦形剤を含む顆粒13・・・、第2の賦形剤を含む顆粒23・・・、及び、有効成分を含む顆粒2・・・とを含む錠剤1Aや、第1の有効成分を含む顆粒、第2の有効成分を含む顆粒、及び、賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤を中心にとって説明したが、これは、単に、本発明を説明するための例示に過ぎず、本発明に係る錠剤は、これらの錠剤に限定されることはない。

即ち、上記実施例には詳しくは説明していないが、2種類以上の粒度分布の賦形剤を含む顆粒と、有効成分を含む顆粒とを用いた場合にあっては、これらを、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合したものは、混合機による混合によって、自然形成的に（勝手に）均一に混合され、この混合物を圧縮成形した錠剤では、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一分

散していた。

また、実験により、賦形剤を含む顆粒としては、有効成分を含む顆粒に配合した場合に、配合物の粒度分布を、有効成分を含む顆粒の粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合できるものであれば、賦形剤を含む顆粒は、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物により構成されていてもよく、また、有効成分を含む顆粒としては、1種類の造粒物であってもよく、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物であってもよい、ということが判った。

更には、有効成分を含む顆粒として、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物を用い、且つ、賦形剤を含む顆粒として、2種以上の異なる粒度分布を有する造粒物を用いてもよい、ということが判った。但し、この場合には、2種以上の異なる粒度分布を有する有効成分を含む顆粒（造粒物）を、混合したものが、粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合される必要があり、且つ、2種以上の異なる粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒（造粒物）は、2種以上の異なる粒度分布を有する有効成分を含む顆粒（造粒物）に配合した場合に、配合物の粒度分布を、有効成分を含む顆粒の粒度分布ピーク値を中心に、正規分布するように配合される必要があるということが判った。

また、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とを粒度分布ピーク値を中心に正規分布するように配合するために、ふるいを用いて、これらの顆粒の粒度分布を調整するようにしてもよい。

産業上の利用可能性

以上、詳細に説明したように、請求項1に記載の錠剤では、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒の粒径として、粒径が概ね一致しているものを、混合し打錠しているので、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散している。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度 $1/2$ 量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、

均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項2に記載の錠剤では、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を混合している。

これにより、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを配合して、混合すると、配合物が、1のピーク値を有する正規分布した顆粒と同様の挙動を示すため、混合機により与えられる外部的な力により、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度1/2量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項3に記載の錠剤では、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを総和したものが、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合したものを、混合し、圧縮成形（打錠）しているので、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散している。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度1/2量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、第1及び第2の賦形剤を含む顆粒が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、第1及び/又は第2の賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項4に記載の錠剤では、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを総和したものが、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合したものを、混合し、圧縮成形（打錠）しているので、錠剤中に、有効成分を含む顆粒が均一に分散している。

これにより、この錠剤は、例えば、分割可能錠にした場合には、2分割して服用した場合に、2分割された錠剤半体（半錠）中に、1錠剤あたりに含まれる有効成分の丁度1/2量が含まれているために、患者に対して、患者の年齢や体重等に応じて最適の投与量で投与できる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、賦形剤を含む顆粒、第1及び第2の有効成

分を含む顆粒が、均一に混在している結果、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、並びに、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒とが互いに直接接触するのではなく、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、並びに、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、並びに、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、第1及び／又は第2の有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この錠剤は、目的とする機能を十分に発揮する。

請求項5に記載の錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒の粒径として、粒径が概ね一致しているものを、通常の方法に従って、混合し打錠するだけで、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請求項6に記載の錠剤の製造方法では、賦形剤を含む顆粒として、有効成分を含む顆粒の粒径と概ね同じ粒径を有する顆粒を用いているので、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とを、混合機等を用いて混合すると、混合機等から加えられる外部的な力に対して、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒とが、同じような挙動をして、自己形成的に均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と賦形剤を含む顆粒との混合物を打錠する工程においても、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

以上により、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができるようになる。

また、圧縮成形（打錠）する際に、有効成分を含む顆粒、賦形剤を含む顆粒が、

均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤を含む顆粒が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請求項7に記載の錠剤の製造方法では、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを、有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を混合するようにしているので、混合機を用いて、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒、第2の賦形剤を含む顆粒とを混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示し、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、有効成分を含む顆粒と第1の賦形剤を含む顆粒と第2の賦形剤を含む顆粒との均一な混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

以上により、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができるようになる。

また、打錠する際に、有効成分を含む顆粒、第1の賦形剤を及び第2の賦形剤が、均一に混在している結果、有効成分を含む顆粒同士が互いに直接接触するのではなく、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間には、第1の賦形剤を含む顆粒及び／又は第2の賦形剤を含む顆粒が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、有効成分を含む顆粒と有効成分を含む顆粒との間に介在している、第1の賦形剤を含む顆粒及び／又は第2の賦形剤を含む顆粒が押し潰さ

れたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時（打錠時）に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

また、無理に、第1及び第2の賦形剤を含む顆粒の粒径及び／又は粒度分布を、有効成分を含む顆粒の粒径及び／又は粒度分布に概ね一致させるようにして造粒する必要が無い場合、より容易に、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請求項8に記載の錠剤の製造方法では、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを、賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を混合するようにしているので、混合機を用いて、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒、第2の有効成分を含む顆粒とを混合すると、混合機により与えられる外部的な力に対し、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とが同じ挙動を示し、自己形成的に、均一に混合される。

また、打錠機を用いて、賦形剤を含む顆粒と第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との均一な混合物を打錠する際に、打錠機より与えられる外部的な力に対し、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とが同じ挙動を示すため、混合物中に、有効成分を含む顆粒が偏析するという現象が生じない。

以上により、この錠剤の製造方法を用いれば、有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができるようになる。

また、打錠する際に、賦形剤を含む顆粒、第1の有効成分を含む顆粒及び第2の有効成分を含む顆粒が、均一に混在している結果、第1の有効成分を含む顆粒同士、第2の有効成分を含む顆粒同士、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒とが互いに直接接触するのではなく、第1の有効成分を含む顆粒と第1の有効成分を含む顆粒との間や、第2の有効成分を含む顆粒と第2の有効

成分を含む顆粒との間や、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間には、賦形剤を含む顆粒が介在している確率が高いため、圧縮成形される際に、第1の有効成分を含む顆粒と第1の有効成分を含む顆粒との間や、第2の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間や、第1の有効成分を含む顆粒と第2の有効成分を含む顆粒との間に介在している、賦形剤を含む顆粒が押し潰されたり崩壊することで、クッションの役割を果たす。

これにより、第1及び／又は第2の有効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされている場合に、圧縮成形時（打錠時）に、そのような剤皮が破壊されない。

この結果、この製造方法を用いれば、目的とする機能を十分に発揮する有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

また、無理に、第1及び第2の有効成分を含む顆粒の粒径及び／又は粒度分布を、賦形剤を含む顆粒の粒径及び／又は粒度分布に概ね一致させるようにして造粒する必要が無いため、より容易に、第1及び第2の有効成分を含む顆粒が賦形剤中に均一に分散した、有効成分含有顆粒を含む錠剤を製造することができる。

請 求 の 範 囲

1. 少なくとも、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤であって、

前記有効成分を含む顆粒の粒径と、前記賦形剤を含む顆粒の粒径とが概ね一致しており、且つ、

前記有効成分を含む顆粒と、前記賦形剤を含む顆粒との配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した、錠剤。

2. 少なくとも、有効成分を含む顆粒と、賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤であって、

前記有効成分を含む顆粒と、前記賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものものの粒度分布が、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した、錠剤。

3. 少なくとも、有効成分を含む顆粒と、第1の賦形剤を含む顆粒と、第2の賦形剤を含む顆粒とを含む錠剤であって、

前記有効成分を含む顆粒は、粒度分布に、ピーク値を有するように造粒されており、

前記第1の賦形剤を含む顆粒は、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有するように造粒されており、

前記第2の賦形剤を含む顆粒は、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有するように造粒されており、

前記有効成分を含む顆粒と、前記第1の賦形剤を含む顆粒と、前記第2の賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものものの粒度分布が、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した、錠剤。

4. 少なくとも、賦形剤を含む顆粒と、第1の有効成分を含む顆粒と、第2の有効成分を含む顆粒とを含む錠剤であって、

前記賦形剤を含む顆粒は、粒度分布に、ピーク値を有するように造粒されており、

前記第1の有効成分を含む顆粒は、前記賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク

値よりやや小さい粒径にピーク値を有するように造粒されており、

前記第2の有効成分を含む顆粒は、前記賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有するように造粒されており、

前記賦形剤を含む顆粒と、前記第1の有効成分を含む顆粒と、前記第2の有効成分を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、前記賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合した混合物を圧縮成形した、錠剤。

5. 所望の粒径を有する有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒と概ね同じ粒径を有する賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒と、前記賦形剤を含む顆粒との配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、

前記混合物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

6. 所望の粒度分布を有する有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒と概ね同じ粒度分布を有する賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒と、前記賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、

前記混合物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

7. 粒度分布にピーク値を有する有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有する第1の賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有する第2の賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、

前記有効成分を含む顆粒と、前記第1の賦形剤を含む顆粒と、前記第2の賦形剤を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、前記有効成分を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、

前記混合物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

8. 粒度分布にピーク値を有する賦形剤を含む顆粒を造粒する工程と、

前記賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや小さい粒径にピーク値を有する第1の有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、

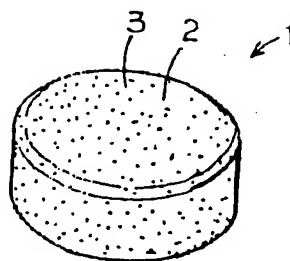
前記賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値よりやや大きい粒径にピーク値を有する第2の有効成分を含む顆粒を造粒する工程と、

前記賦形剤を含む顆粒と、前記第1の有効成分を含む顆粒と、前記第2の有効成分を含む顆粒とを、これらを総和したものの粒度分布が、前記賦形剤を含む顆粒の粒度分布のピーク値を中心に、正規分布するように配合した配合物を均一に混合して混合物を得る工程と、

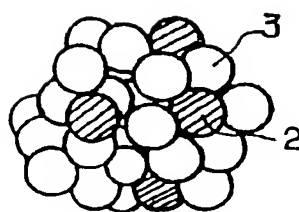
前記混合物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

第 1 図

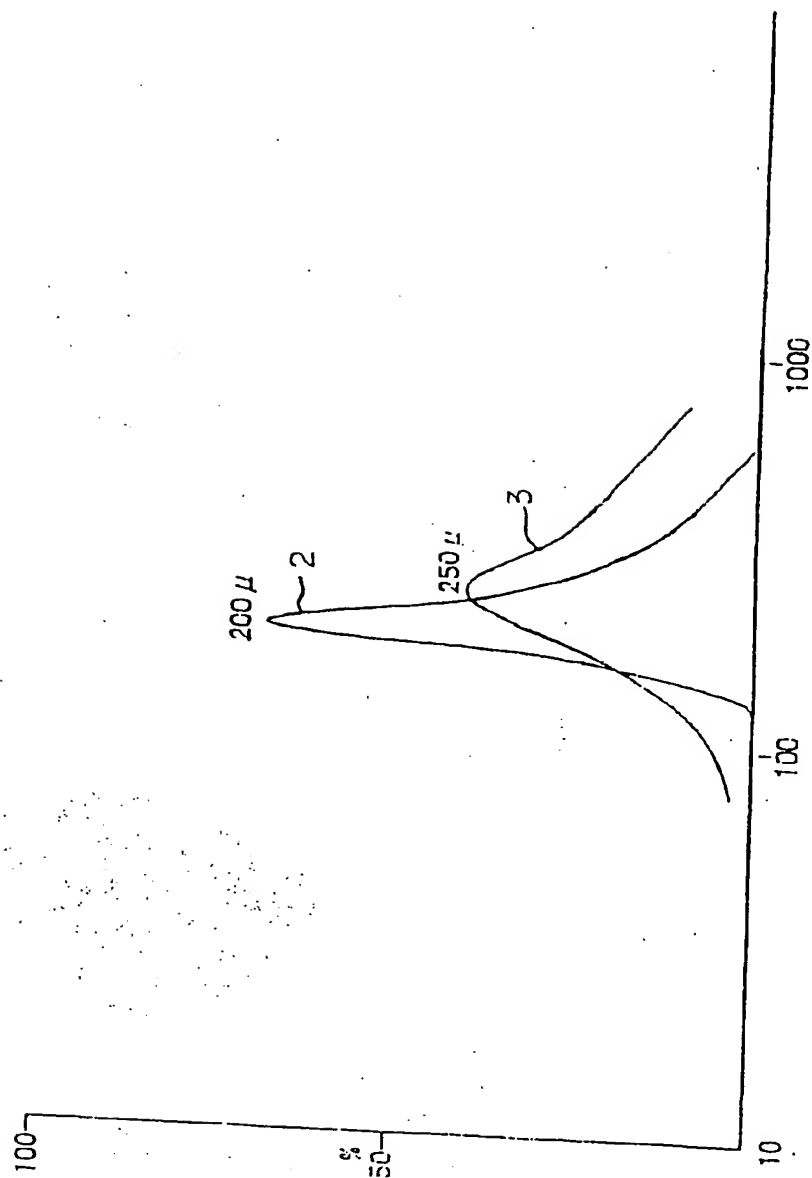
(a)



(b)

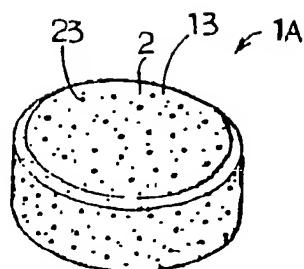


第 2 図

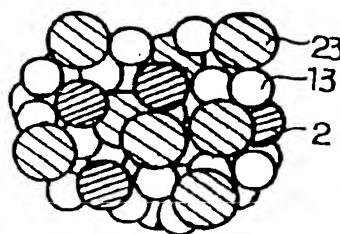


第 3 図

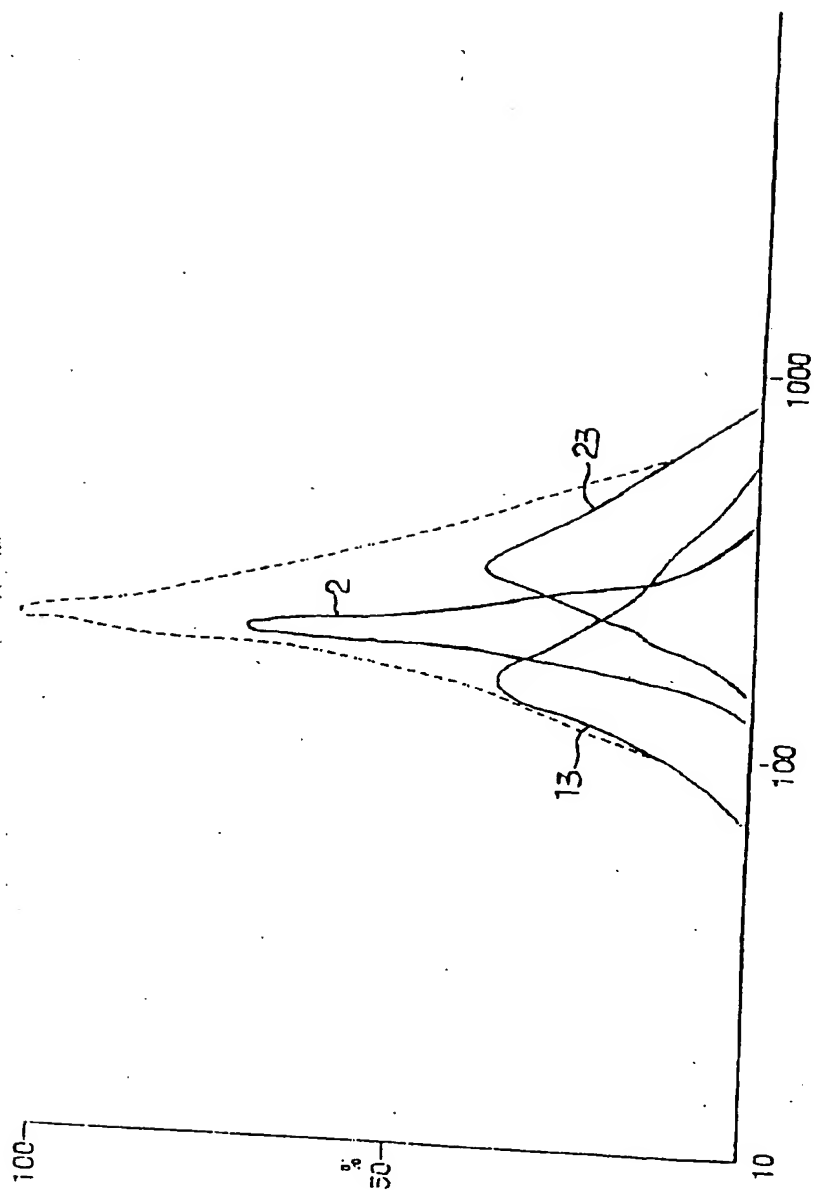
(a)



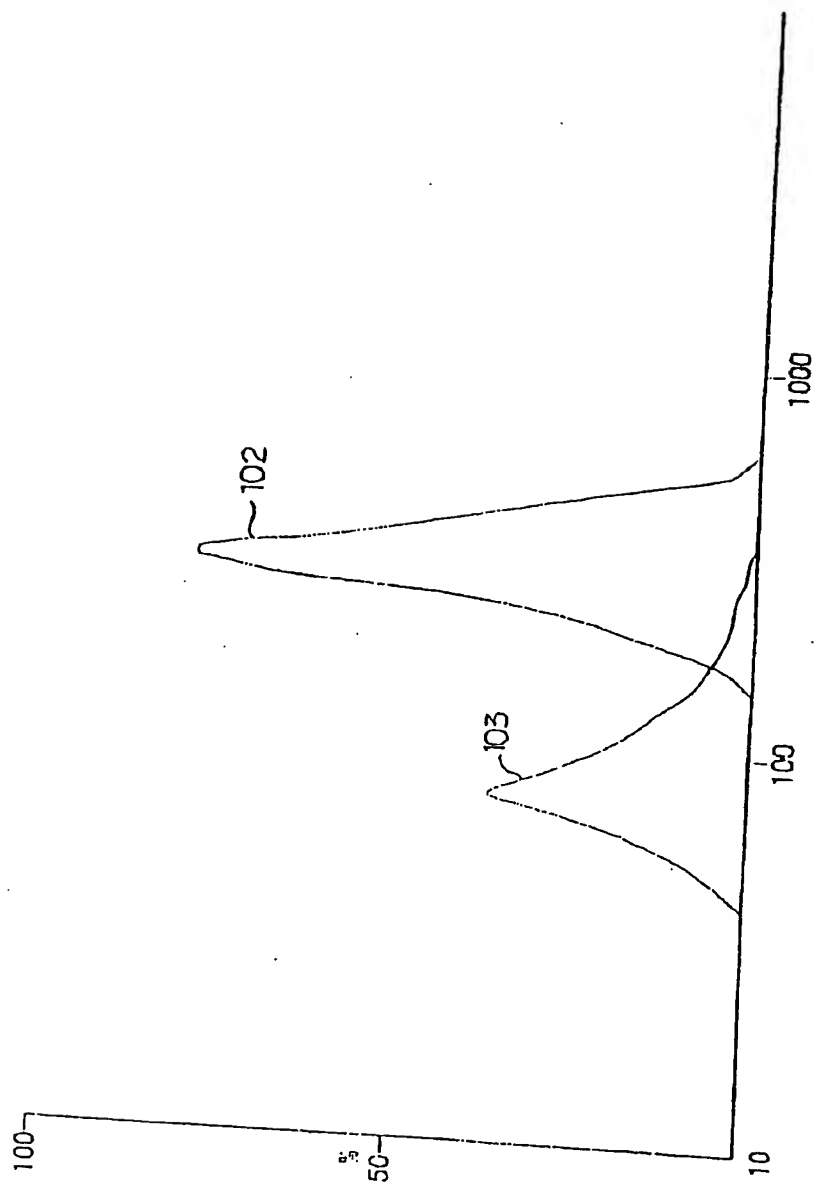
(b)



第 4 図



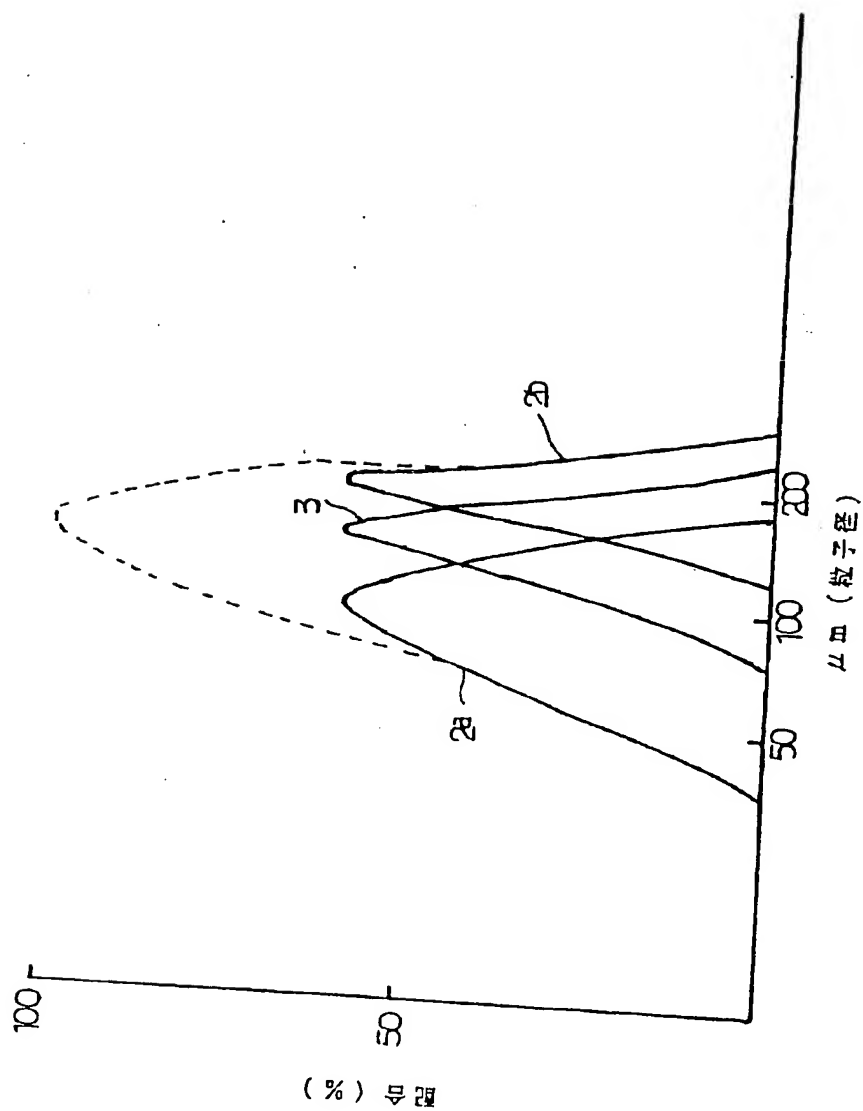
第 5 図



第 6 図

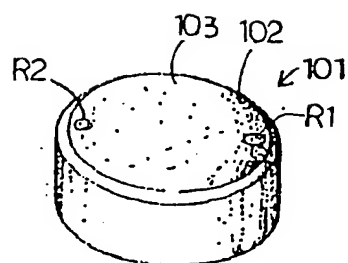
	実施例 1	実施例 2	比較例
判定値	3.97	6.9	12.24
平均 (%)	100.4	101.2	98.7
標準偏差	1.62	2.6	4.96
分割後の錠剤 半体に含まれ る色素青色 1 号の含量 (2 倍して、1 錠 当たりに換算 している。)	101.7 98.9 100.2 101.8 99.8 102.6 97.6 101.0 98.9 101.7	102.4 103.9 103.1 99.4 101.5 103.1 98.3 97.2 104.3 98.3	94.3 93.3 104.2 103.4 103.8 97.3 96.2 105.6 94.1 94.5

第 7 図

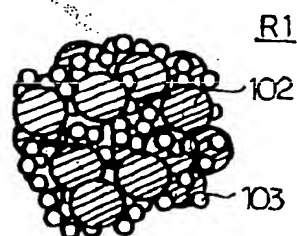


第 8 図

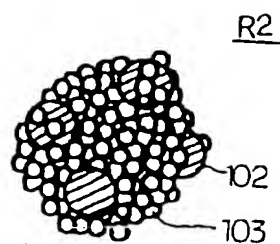
(a)



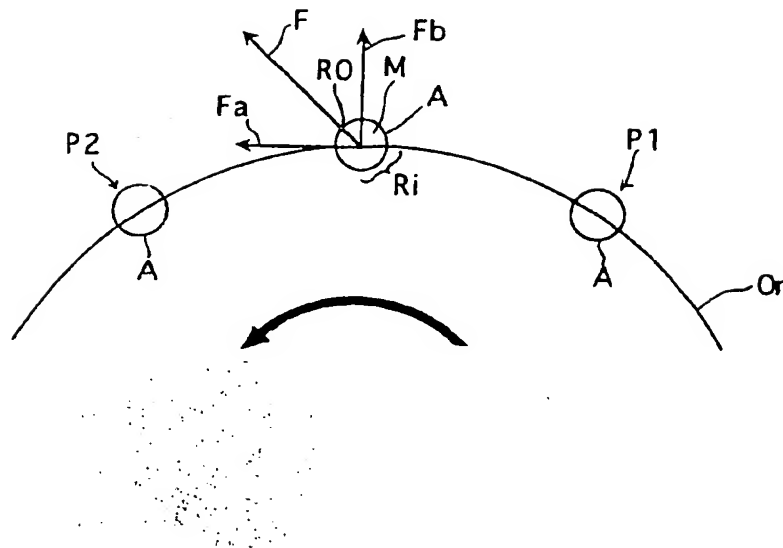
(b)



(c)



第 9 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 2-282323, A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 19 November, 1990 (19.11.90), Full text (Family: none)	1-8
X	JP, 8-333243, A (NIPPON KAYAKU CO., LTD.), 17 December, 1996 (17.12.96), Full text (Family: none)	1-8
X	JP, 9-169651, A (SSP CO., LTD.), 30 June, 1997 (30.06.97), Full text (Family: none)	1-8
A	JP, 8-71391, A (Teijin Limited), 19 March, 1996 (19.03.96), Par. No. [0002] (Family: none)	1-8
A	JP, 7-256076, A (Kumano Giken Kogyo K.K.), 09 October, 1995 (09.10.95),	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
16 June, 2000 (16.06.00)

Date of mailing of the international search report
27 June, 2000 (27.06.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01629

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>Par. No. [0002] (Family: none)</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A61K9/20		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A61K9/20		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 2-282323, A (信越化学工業株式会社) 19. 11月. 1990 (19. 11. 90) 全文 (ファミリーなし)	1-8
X	JP, 8-333243, A (日本化薬株式会社) 17. 12月. 1996 (17. 12. 96) 全文 (ファミリーなし)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「B」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16. 06. 00	国際調査報告の発送日 27.06.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 印	4C 9841
電話番号 03-3581-1101 内線 6460		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 9-169651, A (エスエス製薬株式会社) 30. 6月. 1997 (30. 06. 97) 全文 (ファミリーなし)	1-8
A	J P, 8-71391, A (帝人株式会社) 19. 3月. 1996 (19. 03. 96) 第【0002】段落 (ファミリーなし)	1-8
A	J P, 7-256076, A (熊野技研工業株式会社) 9. 10月. 1995 (09. 10. 95) 第【0002】段落 (ファミリーなし)	1-8